Aus der Chirurgischen Klinik
der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.
Vorstand: Prof. Dr. E. K. Frey

Die Wirkung des Kallikreins (Padutins) auf die Gefäße.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines
doctor medizinae

durch die

Medizinische Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

in Gemeinschaft mit der
Medizinischen Akademie in Düsseldorf

vorgelegt von

Rudolf Friedlaender
aus Charlottenburg.

Druck: WEICKERT & KOBLO, Düsseldorf.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster.

gez. Krauss	gez. Vogt
Rektor der Medizinischen Akademie	Dekan der Medizinischen Fakultät
Düsseldorf	Münster

gez. Frey, 1. Berichterstatter
gez. Coenen, 2. Berichterstatter

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Referent: Prof. Dr. E. K. Frey.

Übersicht.

Einleitung 5
1. Der Einfluß des Kallikreins auf die Herztätigkeit und den Kreislauf 5
2. Allgemeine Capillarreaktionen 6
Hauptteil 6
Untersuchungen über die Wirkung des Kallikreins auf die Gefäße 6
1. Ergebnisse schon bekannter Versuche 6
2. Versuche, durch Tuscheinjektion den Einfluß des Kallikreins auf die Gefäße zu sehen 7
3. Direkte Betrachtung einzelner Gefäßgebiete 8
a) Die Wirkung auf Gefäße der Fascien 8
b) Die Wirkung auf Gefäße der Muskeln 9
c) Die Wirkung auf Gefäße des Splanchnikusgebietes 10
d) Zusammenfassung der Resultate der direkten Beobachtung 12
4. Besprechung der Versuchsergebnisse 12
5. Ueber den Angriffspunkt des Kallikreins 14
6. Vergleich des Kallikreins mit dem Histamin 14
Schluß 14
Zusammenfassung 14

Einleitung.

1. Der Einfluß des Kallikreins auf die Herztätigkeit und den Kreislauf.

Die Wirkung des Kallikreins auf den Kreislauf ist bereits von dem Entdecker desselben, Frey, und Kraut eingehend gezeigt und beschrieben worden. Schon Teile einer biologischen Einheit des Hormons bewirken bei intravenöser Einspritzung am Hund eine Beschleunigung der Herztätigkeit, die im Durchschnitt 6% der ursprünglichen Schlagzahl beträgt. Ferner wird das Schlagvolumen bis 20% erhöht. Zugleich mit dieser Vermehrung der Herztätigkeit wird durch das neue Hormon die Pulsamplitude außerordentlich gesteigert, während der Blutdruck beträchtlich absinkt. Seine Erniedrigung beträgt beim Hunde nach intravenöser Injektion einer Einheit des Stoffes, durchschnittlich 30—40% des Ausgangswertes. Die Blutdrucksenkung setzt ziemlich plötzlich ein und erreicht 20 bis 30 Sekunden nach Beginn der Wirkung ihren Tiefpunkt.

Diese Herabsetzung des Blutdruckes ist neben der Amplitudenvergrößerung die größte an der Carotisdruckkurve erkennbare Wirkung des Hormons. Die Höhe des Blutdruckes aber hängt bekanntlich von drei Hauptfaktoren ab, nämlich der Blutmenge, der Herzkraft, dem Gesamtgefäßvolumen, und es ist wichtig zu wissen, wo durch das Kallikrein die Blutdrucksenkung ausgelöst wird.

Der eine Faktor, die Blutmenge, scheidet zunächst aus, denn durch die Zuführung von Kallikrein wird die absolute Blutmenge praktisch nicht verändert. Dagegen werden wir später sehen, daß in der Verteilung des Blutes durch das Kallikrein eine Veränderung eintritt und somit die Blutmenge der einzelnen Gefäßgebiete eine andere wird.

Es bleiben also die beiden anderen Hauptfaktoren für die Höhe des Blutdruckes, die Herztätigkeit und das Verhalten der Blutgefäße. Spielte die Herztätigkeit bei der Blutdrucksenkung eine Rolle, so könnte diese nur in einem Nachlassen der Herztätigkeit bestehen. Eine solche Verminderung der Herztätigkeit findet unter dem Einfluß des Kallikreins aber nicht statt. Es wird durch das Hormon sogar eine vermehrte Herztätigkeit hervorgerufen. Für die Erklärung des blutdrucksenkenden Einflusses des Hormons kann also nur seine Gefäßwirkung herangezogen werden.

Das vorübergehende Absinken des arteriellen Blutdrucks muß durch eine Erweiterung des vorhandenen Gesamtgefäßquerschnittes bewirkt werden. Hierbei sind zwei voneinander zu trennende Möglichkeiten vorhanden; es können die vorhandenen Gefäße erweitert werden oder aber das Gesamtgefäßlumen kann durch die Eröffnung neuer Gefäßbahnen vergrößert werden.

2. Allgemeine Capillarreaktionen.

Das Gesamtvolumen der Capillaren übertrifft bei weitem das der Arterien. Nach den Untersuchungen von Krogh kann sich die Gesamtkapazität der Capillaren in Volumenprozent ausgedrückt von 0,02 in Ruhe bis 15 bei maximaler Durchblutung vermehren. Von vornherein wird man also bei der großen Blutdrucksenkung, die das Kallikrein hervorruft, den Veränderungen der Capillaren eine besondere Beachtung schenken müssen.

Die Fähigkeit der Gefäße, Arterien und Capillaren, zu erheblichen Erweiterungen ihres Lumens ist ja seit langem bekannt und ganz besonders von Ricker und seinen Schülern unter den verschiedenen Bedingungen in schönen Versuchen dargelegt worden. Eine Erweiterung der Capillaren, die unabhängig von dem Zustand der Arterien auftritt, konnte Ebbecke zeigen. Eine spätere Arbeit von Cotton, Slade und Lewis weist auf die wichtige Tatsache hin, daß die Capillaren der menschlichen Haut sogar imstande sind, sich unabhängig von den Arteriolen zu verengen und zu erweitern. In neuester Zeit haben die Arbeiten von Dale und seinen Mitarbeitern über die Wirkung des Histamins gezeigt, daß die Capillaren von sich aus die Fähigkeit haben, sich auf bestimmte Reize hin zu erweitern. Hooker hat diese Erweiterung der Capillaren durch Histamin mit Hilfe mikroskopischer Betrachtung des lebenden Katzenohrs bestätigen können.

Neben dieser Erweiterung der durchbluteten Capillaren ist aber auch ihre Vermehrung oder besser eine Inbetriebnahme stillgelegter Capillaren bekannt. Schon Worm Müller hat aus Beobachtungen bei Transfusionsversuchen geschlossen, „daß unter normalen Verhältnissen höchstwahrscheinlich überall im Körper eine große Anzahl leerer oder wenig gefüllter Capillarennetze zur Disposition stehen, welche je nach den Bedürfnissen dem Blutstrom zugängig gemacht werden können".

Die Untersuchungen von Krogh haben diese Annahme voll bestätigt. Er konnte in fast allen Organen zur Ruhe gestellte Capillarschlingen nachweisen, die bei größerer funktioneller Beanspruchung des Organs mit in den Kreislauf einbezogen werden.

Beides, sowohl Erweiterung der vorhandenen Capillaren, als auch das Aufschließen aus dem Kreislauf ausgeschalteter durch das Kallikrein, wird sich bei den folgenden Versuchen nachweisen lassen.

Untersuchungen über die Wirkung des Kallikreins auf die Gefäße.

1. Ergebnisse schon bekannter Versuche.

Die Untersuchungen über die Gefäßwirkung des Kallikreins sind nach den verschiedensten Methoden angestellt worden.

Die verwendeten Hormonmengen sind stets in Einheiten (E) angegeben, und zwar ist diese Einheit im Tierversuch festgelegt und gibt die Menge des Kallikreins an, die die mit dem Frank-Petterschen

Manometer gemessenen Amplituden mittelgroßer Hunde im Durchschnitt um das 1,6fache steigert.

Der einfachste Versuch ist die Betrachtung des weißen Kaninchenohres, das von einer rückseitigen Lichtquelle beleuchtet wird. Hierbei findet man nach Einspritzung von einer Einheit (= 1 E) Kallikrein eine vermehrte Röte. Das Ergebnis dieses Versuches ist allerdings nicht als ganz einwandfrei zu betrachten, da auch normalerweise an den Ohrgefäßen von Kaninchen rhythmische Kontraktionen und vermehrte Durchblutung zu beobachten sind, die sich auch durch völlige Entnervung des Ohres (Durchschneiden der Ohrnerven und Exstirpation des sympathischen Halsganglions) nicht ausschalten ließen.

Frey und Kraut haben die Erweiterungen großer Gefäßgebiete auf plethysmographischem Wege nachgewiesen, und zwar konnten sie zeigen, daß nach Kallikreingabe trotz der Senkung des Blutdruckes eine vermehrte Blutfüllung bestimmter Gefäßgebiete auftritt. Das Ergebnis ihrer Untersuchungen war, daß die Lungen-, Gehirn-, Haut- und Muskelgefäße und die Coronargefäße erweitert werden, während die Gefäße des Splanchnikusgebietes von dem Kallikrein unbeeinflußt bleiben, so daß die Organe dieser Gebiete passiv blutärmer werden.

2. Versuche, durch Tusche-Injektion den Einfluß des Kallikreins auf die Gefäße zu sehen.

Die Tatsache, daß die einzelnen Gefäßgebiete verschieden von dem Kallikrein beeinflußt werden, wird später noch besprochen werden.

Die von Krogh empfohlene Methode, durch Injektion von Tusche den Zustand und die Zahl der Capillaren unter bestimmten Bedingungen zu prüfen, ist angewandt worden. Die gewonnenen Präparate zeigten zwar eine schöne Darstellung der Capillaren und schienen das Aufschließen neuer Capillaren nach Kallikreininjektion zu beweisen. Aber wenn die Versuchstiere bei dem Versuch an das Frank-Pettersche Manometer angeschlossen waren, so zeigte es sich, daß die Tuscheinjektion eine starke Kreislaufwirkung ausübte. Ferner ist zu bedenken, daß die Injektion von Tusche in den Geweben einen plötzlichen Sauerstoffmangel hervorruft und so eine sofortige Gefäßreaktion eintritt. Kroghs Methode kann daher hier, wo es sich darum handelt, die auftretende Capillarerweiterung auf eine ganz bestimmte Ursache, nämlich auf eine Wirkung des Kallikreins zurückzuführen, nicht angewandt werden. Sie kann nur für diejenigen Untersuchungen benutzt werden, die sich mit der Morphologie der Capillaren als solche beschäftigen, ohne Rücksicht auf die auslösende Ursache.

Eindeutige Resultate ergab die direkte Betrachtung der Capillaren beim lebenden Tier.

3. Direkte Betrachtung einzelner Gefäßgebiete.

a) Die Wirkung auf Gefäße der Fascien.

Zu den folgenden Versuchen wurden Kaninchen benutzt, die vor Hunden, neben einem geringeren Preis, den Vorzug haben, daß sie hellere Muskelfarbe haben und sich die roten Gefäßbilder daher besser abheben und betrachten lassen. Die Tiere wurden durch subkutane Injektion von 10 ccm 20% Urethan betäubt. Eine erweiternde Wirkung des Urethans auf die Capillaren, wie sie von Krogh, allerdings beim Frosch, beschrieben wurde, konnte nicht festgestellt werden. Bei länger dauernden Versuchen wurde noch etwas Aether zugegeben. Einige Versuche wurden mit Tieren gemacht, die durch intravenöse Injektion von 1 ccm Pernocton narkotisiert waren. Ein Einfluß der Narkose auf die Wirkung des Kallikreins konnte nie beobachtet werden.

Die Tiere wurden auf den Bauch gelegt, am Schenkel rasiert und durch einen Hautschnitt die Oberschenkelfascie freigelegt. Die sehr leicht verschiebliche Haut wurde zur Seite gezogen und die freiliegende Fascie betrachtet. Irgendeine Verletzung der Fascie fand nicht statt.

Die Beobachtungen wurden mit einem Spezial-Hautmikroskop von Leitz bei auffallendem Licht vorgenommen. Der dazu gehörige Objekttisch war entfernt und das Mikroskop auf einem besonders zusammengestellten Stativ so befestigt, daß es über dem Operationstisch in jede Stellung zu dem Versuchstier gebracht werden konnte. Die Lichtquelle bestand aus einer elektrischen Birne, die am Tubus des Mikroskopes so befestigt war, daß sie bei jeder Einstellung genau den zu beobachtenden Punkt beleuchtete. Um eine Wirkung des Lichtes auf die Gefäße möglichst auszuschalten, wurden durch ein Filter die violetten und blauen Strahlen, von denen wir seit den Untersuchungen von Niels Finsen wissen, daß sie capillarerweiternd wirken, abgehalten. Die Wärmestrahlung der Lampe wurde durch ein Wärmefilter so geregelt, daß die Temperatur auf dem Objekt zwischen 19 und 21 Grad Celsius schwankte. Deckglas oder Oelimmersion wurden nicht benutzt, um jede Reizung des zu beobachtenden Gefäßgebietes auszuschließen. Durch wiederholtes Berieseln der Operationsstelle mit körperwarmer Thyrodelösung wurde ein Austrocknen derselben verhindert.

Bei der Betrachtung des mikroskopischen Feldes sah man in den kleineren Gefäßen und Capillaren den Blutstrom; die roten Blutkörperchen waren deutlich einzeln zu sehen. Eine Unterscheidung der Capillaren von kleinsten Venen war nicht immer möglich und mit Sicherheit nur dann festzustellen, wenn die Mündung in ein größeres Gefäß verfolgt werden konnte. Die Strömungsgeschwindigkeit in den Capillaren verlangsamte oder beschleunigte sich manchmal ohne ersichtliche Ursache. Wurden nun dem Tier 2 E Kallikrein in die Ohrvene gespritzt, so sah man, daß zunächst sich die Blutströmung verlangsamte und in einzelnen Capillaren sogar ein Stillstand der gerade darin befindlichen roten Blutkörperchen ein-

trat. Das Lumen der Gefäßbahnen zeigte in diesem Stadium keinerlei Veränderung. 30 bis 40 Sekunden nach der Hormoninjektion trat dann plötzlich in den Capillaren eine rasche Bewegung der fast stillstehenden Blutkörperchen ein, statt einzelner roter Blutkörperchen begann unter deutlicher Erweiterung der Capillaren ein zusammenhängender Faden derselben hindurchzufließen. Während vorher gerade ein Erythrozyt das gesamte Lumen der Capillare einnahm, konnte man jetzt in einzelnen Capillaren zwei Erythrozyten nebeneinander sehen. Beobachtet man gerade kleinste Gefäße, in denen einige Erythrozyten zu Klümpchen zusammengeballt waren, und in denen eine vollständige Stase zu herrschen schien, so sah man dieses Klümpchen plötzlich langsam vorrücken, die einzelnen Erythrozyten lösten sich voneinander, und ca. 50 Sekunden nach der Hormoninjektion war in dem Gefäß ein kontinuierlicher Blutstrom sichtbar. Capillaren, die vor der Injektion nur daran zu erkennen waren, daß ab und zu ein Erythrozyt sich hindurchzwängte und die sonst aus dem Kreislauf ausgeschaltet schienen, zeigten ebenfalls nach 40 Sekunden einen kontinuierlichen Blutstrom.

Das Auftreten der Reaktion ca. 30—40 Sekunden nach der Hormoninjektion wurde konstant beobachtet und besonders deshalb genau registriert, um einzelne Aenderungen, wie sie auch normalerweise in den Gefäßgebieten auftreten, ausschalten zu können. In den größeren Gefäßen, in deren Lumen ungefähr 4—8 Erythrozyten nebeneinander Platz hatten, konnten Erweiterungen nicht gesehen werden, wohl aber eine enorme Beschleunigung der Blutströme. Die Gefäßveränderungen und ebenso die Beschleunigung der Strömungsgeschwindigkeit klangen allmählich ab, und nach etwa 6 Minuten war der alte Zustand wieder erreicht.

Diese Reaktionen konnten 4—5 mal hervorgerufen werden, und zwar wurden die Kallikrein-Injektionen in Abständen von 20 Minuten wiederholt. Danach trat keine vollständige Rückbildung der Gefäßeveränderung mehr ein, und die Capillaren blieben teilweise erweitert. Nur die Blutströmungsgeschwindigkeit verlangsamte sich allmählich.

Z. T. ist diese mangelhafte Rückbildung der Reaktionserscheinungen wohl auf die wiederholten Kallikrein-Injektionen zu beziehen, und etwa in dem Sinne zu deuten, daß rasche Wiederholung starker Reize eine Herabsetzung der Erregbarkeit auf diesen Reiz herbeiführt. Zum anderen Teil aber müssen diese bleibenden Gefäßveränderungen auf die Länge des operativen Eingriffes zurückgeführt werden.

b) Die Wirkung auf Gefäße der Muskeln.

Zur Beobachtung der Muskelcapillaren wurde dieselbe Versuchsanordnung benutzt. Die Muskelfascie wurde durch Scherenschnitt gespalten und so zur Seite gezogen, daß der unverletzte Muskel freilag. In den Fällen, wo der Muskel verletzt wurde oder bei der Spaltung der Fascie eine Blutung auftrat, wurde auf eine Untersuchung verzichtet, da das ausgetretene Blut das Blickfeld nicht scharf genug beobachten ließ.

Das Gefäßbild des Muskels war sehr verschieden von dem der Fascie. Statt eines unregelmäßigen Gefäßnetzes sah man Gefäße, die senkrecht zu den Muskelfasern liefen und von denen parallel zu den Muskelfasern Capillaren abgingen. Durch einzelne Capillaren floß nur ab und zu ein rotes Blutkörperchen.

Spritzte man nun dem Tier 2 E Kallikrein in die Ohrvene, so wurde der Blutstrom in den größeren Gefäßen bedeutend beschleunigt, während in den Capillaren statt einzelner Blutkörperchen ein zusammenhängender Blutfaden hindurchströmte. Es trat bei den meisten Capillaren eine sichtbare Erweiterung ein, die manchmal so weit ging, daß statt wie vor der Injektion 1 jetzt 2 Blutkörperchen nebeneinander liegen konnten und so durch die Capillaren flossen. Besonders eindrucksvoll war es, wenn plötzlich zwischen den einzelnen Muskelfasern neue Capillaren auftauchten. Auch hier trat die Reaktion jedesmal 30—40 Sekunden nach der Injektion des Hormons auf und klang allmählich ab, so daß nach ca. 6 Minuten der alte Zustand wieder hergestellt war. Manchmal konnten einzelne Capillaren beobachtet werden, die sich nicht sichtlich veränderten, obgleich die übrigen Capillaren sich prompt auf Kallikrein erweiterten.

Injizierte man dem Tier 0,1 mg Adrenalin, so wurde die Blutströmung in den größeren Gefäßen zuerst beschleunigt, dann stark verlangsamt. Eine große Anzahl der vorhandenen Capillaren verschwand ganz aus dem Gesichtsfeld. Die Blutströmung war in den noch vorhandenen Capillaren so langsam, daß man fast von einer Stase sprechen konnte. Wurden nun dem Tier 2 E Kallikrein injiziert, so konnte man sehen, wie schlagartig die Stase vollkommen aufgehoben wurde und auch die kleinsten Gefäße wieder durchblutet wurden.

Die Versuche über die Wirkung des Kallikreins an den Gefäßen der Fascien und der Muskeln wurden an mehr als 50 Tieren angestellt. Viele Tiere wurden 3—4 mal zu den Versuchen benutzt. Während die beschriebene anfängliche Strömungsverlangsamung nur in ungefähr der Hälfte der Versuche beobachtet werden konnte, wurde die Blutstrombeschleunigung und die Erweiterung der Capillaren nach 30—40 Sekunden in fast allen Versuchen gesehen. Warum bei einzelnen Tieren keine Wirkung der Kallikrein-Injektionen zu beobachten war, konnte nicht festgestellt werden.

c) Die Wirkung auf Gefäße des Splanchnikusgebietes.

Versuche über die Wirkung des Kallikreins auf die Gefäße des Splanchnikusgebietes wurden ebenfalls an Kaninchen durchgeführt. Zur Narkose wurde wieder Urethan verwendet. Die Bauchhöhle wurde durch einen 5 cm langen Medianschnitt eröffnet und eine Darmschlinge hervorgeholt. Das Tier wurde auf die Seite gelegt an den Rand des Operationstisches und die Darmschlinge in eine dicht

neben dem Operationstisch befindliche Glaswanne gebracht. Jede Zerrung des Darmes wurde vermieden. Die Glaswanne war mit Thyrode-Lösung gefüllt, die durch einen Thermostaten dauernd genau auf Körperwärme des Versuchstieres gehalten wurde. Außerdem war die Wanne ganz mit Asbest umgeben. In der Glaswanne war eine Korkplatte befestigt, aus der ein großes Fenster ausgeschnitten war. Auf dieser wurde mit zwei Nadeln die Darmschlinge fixiert. Eine Abkühlung des Tieres wurde durch Lampenbestrahlung verhindert. Zur Beobachtung wurde dasselbe Mikroskop wie im vorigen Versuch benutzt. Als Beleuchtungsquelle diente die gleiche Lampe.

Zu dem folgenden Versuch wurde eine Dünndarmschlinge benutzt. Im mikroskopischen Bild sieht man die einzelnen Gefäße als rote Fäden, einzelne Blutkörperchen sind wegen der großen Strömungsgeschwindigkeit nicht zu erkennen. In den Capillaren sieht man manchmal entsprechend der Pulsation eine Unterbrechung des kontinuierlichen Blutstromes.

Wurden dem Tier 2 E Kallikrein in die Ohrvene gespritzt, so sieht man ungefähr nach 3–5 Sekunden in den kleinsten Gefäßen statt des kontinuierlichen roten Fadens einzelne Blutkörperchen durch das Gefäßlumen fließen, also eine deutliche Verlangsamung des Blutstromes. Diese Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit hält aber nur 1—6 Sekunden an, dann tritt wieder eine Beschleunigung ein, und ca. 15 Sekunden nach der Hormoninjektion sind keine einzelnen Blutkörperchen mehr zu unterscheiden, sondern die Gefäße erscheinen wieder als rote Fäden. Eine Veränderung in der Weite der einzelnen Gefäße konnte niemals beobachtet werden.

Wiederholt man die Injektion von Kallikrein in Abständen von 20 Minuten, so tritt jedesmal dasselbe Bild auf. Ungefähr 2 Stunden nach Beginn des Versuches trat allmählich eine Erweiterung der Gefäße, verbunden mit Blutströmungsverlangsamung, ein; auch makroskopisch sah man eine allmähliche Rötung auftreten. Diese Gefäßveränderungen sind als Reaktion auf den operativen Eingriff und die Behandlung des Darmes zurückzuführen und traten in derselben Weise und nach derselben Zeit auch bei Tieren auf, denen kein Kallikrein gespritzt wurde. Wurde statt einer Dünndarmschlinge Dickdarm oder Netz zu den Versuchen benutzt, so konnte man genau dieselben Beobachtungen machen.

Die Versuche über die Wirksamkeit des Kallikreins auf die Gefäße des Splanchnikusgebietes wurden an 8 Tieren angestellt. Der Versuch bei einem Tier mußte vorzeitig abgebrochen werden, da bald nach Beginn der Untersuchung die Darmschlinge stark hyperämisch wurde; die übrigen Versuche ergaben alle gleichmäßig die oben geschilderte Wirkung des Kallikreins.

Bei den Versuchen am Darm konnte gleichzeitig die von Frey und Kraut beschriebene Wirkung des Kallikreins auf die Darmmuskulatur, die in Form kräftiger Kontraktionen auftritt, bei einzelnen Tieren beobachtet werden.

d) Zusammenfassung der Resultate der direkten Beobachtung.

Fassen wir die Resultate der direkten Betrachtung von verschiedenen Gefäßgebieten nach Kallikrein-Injektionen zusammen, so können wir folgendes feststellen:

Die kleinsten Gefäße der Peripherie (untersucht werden die der Muskeln und der Fascien) werden nach Kallikrein-Injektionen erweitert, neue Capillaren werden in den Kreislauf eingeschaltet, die Blutströmung wird beschleunigt. In den größeren Gefäßen findet eine sehr starke Beschleunigung des Blutstromes statt. In ungefähr der Hälfte der Untersuchungen konnte vor der erweiternden Wirkung des Kallikreins eine schnell vorübergehende Stromverlangsamung gesehen werden.

Die Gefäße des Splanchnikusgebietes werden in ihrer Weite durch Kallikrein-Injektionen nicht sichtbar beeinflußt. Die Zahl der in den Kreislauf eingeschalteten Capillaren wird nicht vermehrt. In den kleinsten Gefäßen ist 3–5 Sekunden nach der Kallikrein-Injektion eine rasch vorübergehende Strömungsverlangsamung zu sehen, dann ist die Strömungsgeschwindigkeit mindestens wieder so groß wie vorher, vielleicht sogar etwas größer.

4. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die bei direkter mikroskopischer Betrachtung gewonnenen Ergebnisse, daß das Kallikrein auf die einzelnen Gefäßgebiete verschieden wirkt, stimmen mit den plethysmographischen Untersuchungen von Frey und Kraut vollkommen überein. Daß ein und derselbe Stoff auf verschiedene Gefäßgebiete verschieden wirkt, ist an und für sich nichts Neues und Ungewöhnliches. So hat Wertheimer gefunden, daß Milchsäure und Phosphorsäure die Muskel-, jedoch nicht die Haut- und Lebergefäße erweitert. Vom Adrenalin ist ja ebenfalls bekannt, daß es trotz seiner sonst gefäßverengenden Wirkung auf Coronar- und Lungengefäße erweiternd wirkt. Heubner schreibt, „daß es als Tatsache anzusehen ist, daß verschiedene Capillargebiete eine voneinander abweichende Reaktionsfähigkeit besitzen".

Die Feststellung, daß Kallikrein auf einzelne Gefäßgebiete verschieden wirkt, ist auch bei der Betrachtung anderer Versuche zu sehen. Frey hat vor kurzem den Zusammenhang von reaktiver Hyperämie und Kallikrein beschrieben und gezeigt, daß die reaktive Hyperämie mit der Wirkung dieses Hormons zusammenhängt. Nun hat Bier bei seinen Versuchen über reaktive Hyperämie gefunden, daß durchaus nicht in allen Säugetierorganen die reaktive Hyperämie auszulösen ist, und zwar hat er am Dünn- und Dickdarm von Kaninchen Versuche mit Kreislaufverschluß ausgeführt und in den leeren Eingeweiden keine Spur von reaktiver Hyperämie gefunden. Ebenso fehlte die Reaktion am Kaninchenmagen. Auch an den Nieren konnte Bier auf das Fehlen jeglicher reaktiver Hyperämie hin-

weisen, ein Ergebnis, das auch mit den Untersuchungen von Frey über die Wirkung des Kallikreins auf die Nierengefäße übereinstimmt.

Die beobachtete vorübergehende Strömungsverlangsamung in den Gefäßen des Splanchnikusgebietes stimmt ebenfalls mit den Untersuchungsergebnissen von Frey überein. Sie ist ebenso wie die oft beobachtete anfängliche Verminderung der Blutstromgeschwindigkeit in den Gefäßen und Capillaren der Fascien und Muskeln auf die anfängliche Verminderung der Auswurfmenge des linken Herzens zurückzuführen, die infolge der starken Erweiterung der Lungengefäße eintritt. Dadurch kommt für kurze Zeit weniger Blut in den großen Kreislauf und es wird so die Füllung der Arterien des großen Kreislaufs für ganz kurze Zeit verringert. Die Gründe für die Blutstromverlangsamung sind also außerhalb des betreffenden Gefäßgebietes zu suchen und nicht auf eine direkte Wirkung des Kallikreins auf die beobachteten Gefäßgebiete zurückzuführen.

Daß die anfängliche Stromverlangsamung in den Capillaren der Muskeln nicht bei allen Tieren beobachtet werden konnte, kann man, da ja die Ursache für die Verlangsamung des Blutstromes in der vorübergehenden verringerten Auswurfmenge des linken Herzens zu suchen ist, so deuten, daß diese vom Zentrum des Kreislaufs ausgehende Wirkung sich nicht auf die Capillaren mitteilt, ebenso wie ja meistens auch die Pulsation nicht in den Capillaren zu sehen ist.

Die verschiedene Wirkung des Kallikreins auf die Gefäße der Fascien und Muskeln einerseits und die Gefäße des Splanchnikusgebietes andererseits bestätigen auch die zu Anfang dieser Arbeit gemachten Betrachtungen, daß die Ursache der Blutdrucksenkung in den Gefäßen selbst liegt und die Gefäßerweiterung nicht durch veränderte Herztätigkeit hervorgerufen wird.

Der Grund der Erweiterung der Muskel- und Fasciengefäße ist also in der Peripherie zu suchen. Frey konnte zeigen, daß auch nach Durchtrennung des Halsmarks das Kallikrein noch blutdrucksenkende Wirkung ausübt, und er konnte so eine zentrale Beeinflussung der Gefäße durch das Kallikrein ausschließen. Bier wies die periphere Ursache der reaktiven Hyperämie dadurch nach, daß er eine Extremität ganz vom Körper trennte und nur eine Gefäßverbindung durch eine Glasröhre herstellte. Trotzdem ließ sich bei dieser Versuchsanordnung die reaktive Hyperämie auslösen.

Daß das Kallikrein an den Arterien angreift, ist sehr unwahrscheinlich. Abgesehen davon, daß eine Erweiterung größerer Gefäße nicht beobachtet werden konnte, müßten bei einer Wirkung auf eine Arterie alle zu diesem Gefäß gehörenden Capillaren gleichmäßig beeinflußt werden. Die Betrachtung des mikroskopischen Bildes ließ aber oft erkennen, daß bei der verwendeten Dosis von 2 E Kallikrein nicht immer alle Capillaren gleichmäßig an der Reaktion teilnahmen. Auch daß die Wirkung des Adenalins auf den Blutdruck durch das Kallikrein nur teilweise aufgehoben wird, wie aus den Arbeiten von Frey hervorgeht, könnte in der Weise gedeutet werden, daß die capillarverengende Wirkung des Adrenalins durch

das Kalikrein aufgehoben wird, nicht aber die Kontraktion der Arteriolen und Arterien.

5. Ueber den Angriffspunkt des Kallikreins.

Die Frage, ob das Kallikrein direkt an der Capillarwand angreift oder auf nervösem Wege wirkt, ist schwer zu entscheiden und nach der Feststellung, daß es auf jeden Fall an der Peripherie angreift, von geringer praktischer Bedeutung. Ricker und seine Schüler behaupten seit langer Zeit, daß jede Dilatation von Capillaren durch Nerven vermittelt wird, während Ebbecke den Nerven der Capillaren eine ziemlich geringe Bedeutung zuschreibt. Die Angabe Freys, daß nach toxischen Mengen von Kallikrein Blutungen auftreten, spricht für eine Gefäßschädigung, die das Hormon an der Capillarwand direkt hervorgerufen hat. Wenn gelegentlich als Einwand gegen die Aktivität der Capillarwand der Umstand herangezogen wird, daß sie keine Muskulatur besitzt, so ist dagegen zu sagen, daß auch ohne Muskulatur protoplasmatische Gebilde kontraktile und ebenso extensive Eigenschaften haben können.

6. Vergleich des Kallikreins mit dem Histamin.

Obgleich bereits Frey und Kraut das Kallikrein von dem Histamin einwandfrei getrennt haben und in zahlreichen Versuchen die völlige Verschiedenheit der beiden Stoffe nachgewiesen haben, sei hier kurz erwähnt, daß auch bei meinen Versuchen sich beide Stoffe als nicht identisch erwiesen haben. Von dem Histamin ist bekannt, daß es bei mit Urethan betäubten Kaninchen keine blutdrucksenkende, oft eine blutdrucksteigernde Wirkung ausübt. Spritzte man in den vorher geschilderten Versuchen statt Kallikrein 0,1 mg Histamin, so sah man bei der Beobachtung der Gefäßgebiete, und zwar sowohl der Fascien, der Muskeln und auch der Splanchnikusgefäße keinerlei Reaktion. Die Beobachtung von Feldberg, daß das Histamin bei Kaninchen ebenso wie bei anderen Säugetieren wirkt, konnte nicht bestätigt werden.

Zusammenfassung.

Die Untersuchungen dieser Arbeit haben gezeigt, daß wir in dem Kallikrein ein Mittel haben, das direkt auf die kleinsten Gefäße Einfluß hat. Die Zuführung von Kallikrein bewirkt an den Gefäßen der Peripherie — untersucht wurden Muskel- und Fasciengefäße — erhebliche Erweiterung und ruft gleichzeitig eine vermehrte Durchblutung der betreffenden Gewebe hervor.

Literaturverzeichnis.

Bier, August: Die Entstehung des Collateralkreislaufes. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. 1897, S. 147 und 153.

Cotton, Slade and Lewis: Observations upon dermatographism with special reference to the contractile power of the capillaries. 1917.

Dale and Laidlaw: Journ. of physiol. 1919, S. 52, 355.

Dale and Richards: Journ. of physiol. 1919, S. 52, 110.

Ebbecke, U.: Pflügers Archiv Bd. 169, Bd. 190 u. Bd. 195.

Finsen, N. R.: Neue Untersuchungen über die Einwirkung des Lichtes auf die Haut. 1900.

Frey, E. K.: Die Kreislaufwirkung eines neuen von der Niere ausgeschiedenen Stoffes. Arch. f. klin. Chir. 1927, Bd. 148, S. 643.

Frey, E. K.: Zur Deutung der reaktiven Hyperämie. Arch. f. klin. Chir. 1930, Bd. 162, S. 334.

Frey, E. K., und Kraut: Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 1928, Bd. 133, Heft 1/2.

Heubner, W.: Physiologie und Pharmakologie der Blutcapillaren. Klin. Wochenschr. 1922 (2), Nr. 43/44.

Hooker: Americ. Journ. of physiol. 1920, S. 54, 30.

Krogh, August: Anatomie und Physiologie der Capillare. 1929.

Worm Müller: Ber. d. sächs. Gesellschaft d. Wiss., Math., Naturwiss. 1873, Kl. 25.

Natus, Max: Virchows Arch. Bd. 199, Bd. 202.

Ricker, G. und Regendanz: P. Virchows Arch. Bd. 321.

Wertheimer: Pflügers Arch. Bd. 196.

Feldberg, W.: The action of Histamine on the blood vessels of the rabbit. Journ. of physiol. 1927, Bd. 63, S. 211—216.

Lebenslauf.

Ich, Rudolf Friedlaender, wurde als Sohn des Dr. phil. Moses Friedlaender und seiner Ehefrau Olga, geb. Feuerstein, am 1. April 1906 in Charlottenburg geboren. Nach Absolvierung der Vorschule besuchte ich das Sophiengymnasium in Berlin. In meinem 11. Lebensjahr kam ich in das Auerbachsche Waisenhaus, nachdem mein Vater 1917 in Frankreich gefallen war. Im Herbst 1925 bestand ich das Abiturientenexamen. Ich studierte danach in Berlin Medizin, machte im Herbst 1927 dort das Physikum und nach weiteren sechs Semestern in Berlin das Staatsexamen. Nach dem Staatsexamen war ich ein halbes Jahr als Medizinalpraktikant an der 1. Inneren Abteilung des Krankenhauses Friedrichshain in Berlin tätig; seit dem 1. Juni d. J. bin ich als Medizinalpraktikant am Pathologischen Institut der hiesigen Akademie tätig.

Düsseldorf, den 30. Juli 1931.

Rudolf Friedlaender.